

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'ICTUS DE LA RECERCA BÀSICA A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Laia Pau Colomer
Grau de Ciències Biomèdiques

Universitat Autònoma de Barcelona (Bellaterra, Cerdanyola del Vallès)

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

INTRODUCCIÓ

- Les malalties cerebrovasculars es presenten en forma d'episodis aguts → **ictus**
 - Alteració de la circulació cerebral → fisiopatologia isquèmica de l'encèfal i regions afectades
- Primer motiu d'incapacitat en la població adulta.
- Tractament farmacològic per l'ictus isquèmic → activador tissular de plasminogen (t-PA) → administrat dins la finestra terapèutica establerta (3-4.5 hores)
- Moltes línies d'investigació → desenvolupar nous fàrmacs contra dianes de la cascada isquèmica → Fàrmacs destinats a la neuroprotecció i vasculoprotecció
 - Atenuació del dany tissular cerebral i endotelial
 - Intentar recuperar les zones de penombra isquèmica
- Poca eficàcia estudis → biaix en el model experimental emprat → fracàs assaig clínic

Epidemiologia

- Tercera causa de mort en països desenvolupats després de les patologies cardiovasculars i neoplàsies.
- Segona causa de demència després de l'Alzheimer.
- Prevalença a Espanya → 4-8% en individus majors de 65 anys
- Incidència neta superior en homes i ↑ amb l'edat.

Factors de predisposició

- No modificables** → edat, gènere, raça i herència
- Modificables** → hipertensió arterial, diabetis, hiperlipèmia, tabaquisme, obesitat i apnees del son

- Pressió arterial sistòlica > 160 mmHg
 - Pressió arterial diastòlica > 90-94 mmHg
- principal factor predisponent

SIMPTOMATOLOGIA DE L'ICTUS ISQUÈMIC

- Pèrdua sobtada de força o sensibilitat en un costat del cos
- Trastorn bruscat de la parla o comprensió verbal
- Dificultats de visió en un o ambdós ulls
- Cefalea molt intensa i sobtada
- Vertigen o inestabilitat

Tipus de malalties vasculars cerebrals

- Lesions isquèmiques → 85%**
- Lesions isquèmiques globals (difuses)
 - Lesions isquèmiques focals

Lesions hemorràgiques → 15%

Objectius

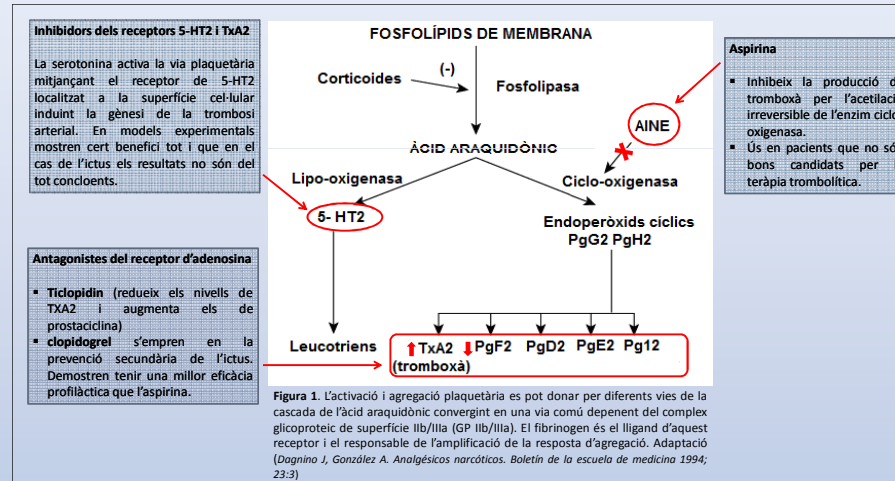
- Revisió del tractament actualment aprovat de l'ictus isquèmic
 - Mecanisme i limitacions
- Conceptes de neuroprotecció i vasculoprotecció → línies d'investigació
- Importància del model experimental

Metodologia

- S'ha realitzat una revisió bibliogràfica en el motor de cerca PubMed i llibres de l'especialitat
- Paraules clau → *ischemic stroke, tissue plasminogen activator (t-PA), neuroprotection, vasculoprotection, pathophysiology of ischemic cascade.*

TRACTAMENTS PER L'ICTUS ISQUÈMIC

Tractament antiplaquetari



Tractament trombolític amb t-PA

- Activador tissular del plasminogen recombinant (rt-PA)**
 - Agent fibrinolític produït per les cèl·lules endotelials
 - Únic tractament per l'ictus isquèmic de menys de 4.5 hores d'evolució
 - Estimula el procés fibrinolític en els punts on hi ha fibrina (trombus)
- rt-PA + Fibrina → unió al plasminogen → plasmina
- Assaig (NINDS)-2 (1995)** → administració de 0.9 mg/Kg intravenosos de rt-PA dins de les 3 hores d'inici de la isquèmia → millora la clínica.
 - Limitacions del tractament amb t-PA**
 - Finestra terapèutica curta
 - Baixa especificitat per la fibrina
 - No té una ràpida reperfusió
 - Taxes de recanalització relativament baixes
 - Associat a un elevat risc d'hemorràgies
 - Efectes sobre la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica
 - Efectes neurotòxics → interacció amb el receptor de NMDA
 - Vida mitja curta (5 minuts) → infusió continua

Són necessaris nous agents trombolítics que presentin un perfil risc-benefici més òptim

FISIOPATOLOGIA

Defecte en l'aportament tissular d'O₂ i nutrients degut a la isquèmia

- Alteració fosforilació oxidativa i obtenció d'ATP
- Inici glucòlisi anaeròbica → acumulació metabòlits àcids (lactat)
- Alteracions bombes iòniques
 - ↑ sodi i calci citosol
 - ↑ acidosis intracel·lular → enzims lisosòmics provoquen dany tissular

NEUROPROTECCIÓ I VASCULOPROTECCIÓ

Inhibidors de l'alliberació de glutamat
▪ Bloqueig canals pre-sinàptics

- A nivell vascular:**
- Inflamació per expressió de molècules d'adhesió → fixació leucòcits → extravasació
 - ↑ producció radicals lliures → xantina-oxidasa i NADPH-oxidasa

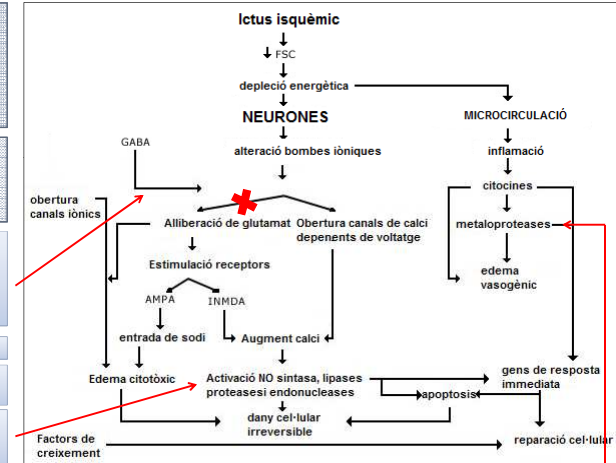
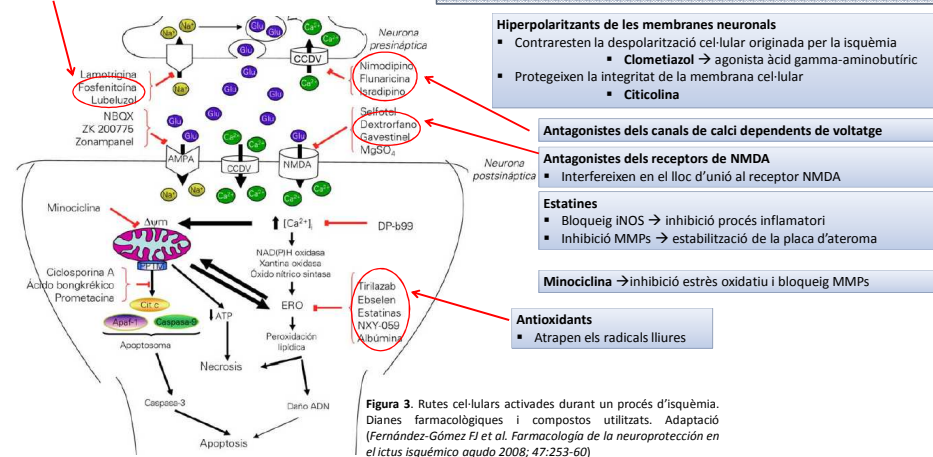


Figura 2. Cascada isquèmica de l'ictus cerebral. Adaptació (Castillo J. Lucas y sombras de la neuroprotección en la isquemia cerebral. Revista de Neuro-Psiquiatria del Perú 2001; 6:4)

CONCLUSIONS

- El tractament trombolític presenta moltes limitacions i es basa en la rapidesa → ampliar zona de penombra → importància de la neuroprotecció
- Noves línies d'investigació centren l'atenció en trobar nous fàrmacs eficients
- Molta importància d'un bon model experimental → biaix per homogeneïtat i dosis administrades
- Tractament antiplaquetari no tant restringit com rt-PA